



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

#6  
10/21/02  
JA

Application of : Meyer, O. et al )  
Serial No. : 10/075,956 )  
Filed : February 14, 2002  
For : Continuous Process for Preparing Dihydropyrones

Docket No.: 1/1190  
Art Unit: 1625  
Examiner: Owens, A.A.

Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

CLAIM FOR FOREIGN PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Sir:

Applicants hereby claim for the above captioned application priority of the following foreign application(s):

Foreign Priority Number: DE 101 08 471.4, dated, February 22, 2001.

A certified copy of the above foreign application(s) is(are) enclosed.

Respectfully submitted,

Anthony P. Bottino  
Attorney for Applicant(s)  
Reg. No. 41,629

Patent Department  
Boehringer Ingelheim Corp.  
900 Ridgebury Road  
P.O. Box 368  
Ridgefield, CT. 06877  
Tel.: (203) 798-4866

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Service as first class mail in an envelope addressed to:

Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231  
Box Issue Fee  
on October 1, 2002

By: Anthony P. Bottino  
Reg. No. 41,629

07.02



**CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT**

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 101 08 471.4

**Anmeldetag:** 22. Februar 2001

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma KG,  
Ingelheim/DE

**Bezeichnung:** Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von  
Dihydropyronen

**IPC:** C 07 D 309/32

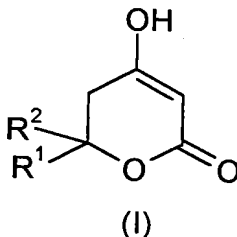
**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 24. Januar 2002  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
**Der Präsident**  
Im Auftrag

**Jerofsky**

## Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von Dihydropyronen

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Dihydropyronen der allgemeinen Formel I,



worin die Reste  $R^1$  und  $R^2$  die in den Ansprüchen genannten Bedeutungen haben können.

### Hintergrund der Erfindung

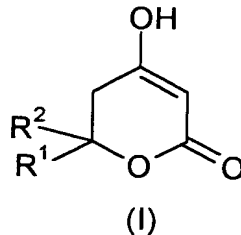
15 Dihydropyrone sind als Zwischenprodukte in der Arzneimittelsynthese von Bedeutung. Insbesondere ist 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-phenethyl-6-propyl-2H-pyran-2-on ein wichtiges Zwischenprodukt in der Synthese von Tipranavir, einem HIV Protease Inhibitor. Die Verbindungen der Formel I sowie Verfahren zu deren Herstellung sind aus dem Stand der Technik z.B. aus der internationalen Patentanmeldung WO 98/19997 und aus dem "Journal of Medicinal Chemistry, 20 1998, Vol. 41, No. 18" bekannt. In letzterem wird ein Verfahren zur Herstellung eines racemischen Gemisches von 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-phenethyl-6-propyl-2H-pyran-2-on beschrieben, welches in einem Schritt a) die Reaktion eines Dianions des Methylacetoessigesters mit 1-Phenyl-3-hexanon und in einem anschließenden Schritt b) die Zyklisierung des entstandenen  $\beta$ -Ketoesters mittels 25 alkalischer Hydrolyse und darauffolgender Acidifizierung beinhaltet. Dieses Verfahren wird diskontinuierlich durchgeführt und erzielt eine Ausbeute von 72 %.

30 Es ist daher die Aufgabe der Erfindung ein Verfahren bereitzustellen, welches die Herstellung von Dihydropyranonen in hoher Reinheit und eine signifikante Verbesserung der Ausbeute im Vergleich zum Stand der Technik ermöglicht.

## Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I in hoher Reinheit und in wesentlich höherer Ausbeute erhalten werden können,  
 5 wenn Schritt a) kontinuierlich in einem Mikroreaktor durchgeführt wird.

Die Erfindung betrifft daher ein im Labormaßstab und ebenso technisch anwendbares Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),



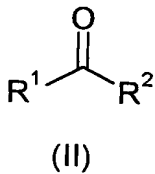
worin,

R<sup>1</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-, oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl- Rest, und

R<sup>2</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl- Rest steht,

durch Umsetzung

a) eines Ketons der Formel (II)

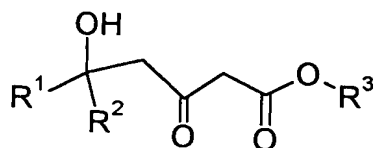


worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die vorstehend genannte Bedeutung aufweisen,

in Gegenwart einer starken Base mit einem Acetessigester

und

durch Zyklisierung b) der erhaltenen Verbindung der Formel (IV)



(IV)

worin,

R<sup>3</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Benzylrest steht,

5

wobei das Keton der Formel II kontinuierlich mit einem Acetessigester in Form seines Dianions

in einem Mikroreaktor umgesetzt wird.

Die für das erfindungsgemäße Verfahren geeigneten Mikroreaktoren sind beispielsweise aus "Microreactors; Wolfgang Ehrfeld, Volker Hessel, Holger Löwe; Wiley-VCH; ISBN 3-527-29590-9; Kapitel 3 Micromixers" bekannt. In dem

15 erfindungsgemäßen Verfahren einsetzbare Mikroreaktoren besitzen in der Regel ein Gehäuse aus Edelstahl, Glas, Titan oder Metall-Legierungen und ein Inlay bzw. Inlay-Strukturen aus thermisch oxidiertem Silizium, Kupfer, Aluminium, Nickel, Silber, Metall-Legierungen, Foturan-Glas oder metallbeschichteten Kunststoff-, Glas- oder Keramikwerkstoffen.

20 Die Mischung der Eduktströme kann sowohl turbulent als auch laminar, bevorzugt laminar erfolgen. Zu den für eine laminare Mischung bevorzugten Kanalstrukturen gehören in der Regel interdigitale Strukturen, sternenförmige Strukturen oder Strukturen eines Raupenmischers. Für das erfindungsgemäße Verfahren einsetzbare Mikroreaktortypen sind beispielsweise von den Firmen Institut für

25 Mikrotechnik Mainz GmbH, Cellular Process Chemistry GmbH oder Mikrogas AG erhältlich.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist ein Verfahren, in dem für

30 Reaktionsschritt a) ein Mikroreaktor mit interdigitaler Kanalstruktur, insbesondere bevorzugt ein Mikroreaktor vom Typ LIGA (Herstellungsverfahren mittels Lithographie, Galvanoformung, Abformung) mit interdigitaler Kanalstruktur, beispielsweise hergestellt vom Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, verwendet wird.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, in dem ein die Verbindung der Formel (II) enthaltender Eduktstrom A und ein einen Acetessigester in Form eines Dianions enthaltender Eduktstrom B kontinuierlich in dem Mischelement eines Mikroreaktors miteinander vermischt werden und das flüssige Reaktionsgemisch in eine Kapillare, insbesondere eine Verweilkapillare, geführt wird.

Ferner besonders bevorzugt ist ein Verfahren, in dem die Kapillare eine Länge von 0,1 bis 10 m, vorzugsweise 0,3 bis 8 m, bevorzugt 0,5 bis 6 m, besonders bevorzugt 0,8 bis 4 m, insbesondere bevorzugt etwa 1 m und einen Innendurchmesser von 0,05 bis 5 mm, vorzugsweise 0,1 bis 4 mm, bevorzugt 0,3 bis 3 mm, insbesondere bevorzugt etwa 1 mm besitzt.

Insbesondere bevorzugt ist ein Verfahren, wobei in Schritt a) als Verbindung der Formel (II) 1-Phenyl-3-hexanon eingesetzt wird.

Ferner insbesondere bevorzugt ist ein Verfahren, wobei in Schritt a) der Acetessigester als Dilithium, Monolithiummononatrium- oder Dinatriumsalz eingesetzt wird.

Von besonderer Bedeutung ist ein Verfahren, wobei die Verbindung der Formel (III) zu der Verbindung der Formel (II) in einem molaren Verhältnis von 2:1 bis 1:2, bevorzugt 1:1 bis 1:1,5, insbesondere bevorzugt 1:1 bis 1:1,2, ganz besonders bevorzugt von etwa 1:1 eingesetzt wird.

Ferner von besonderer Bedeutung ist ein Verfahren, wobei die Reaktion in Schritt a) bei einer Temperatur von -78 bis +85 °C, vorzugsweise bei -40 bis +50 °C, bevorzugt bei -30 bis +20 °C, besonders bevorzugt bei -25 bis +10 °C, insbesondere bevorzugt bei -20 bis 0 °C, ganz besonders bevorzugt bei -15 bis -5 °C, überaus bevorzugt bei etwa -10 °C durchgeführt wird.

Weiterhin bevorzugt ist ein Verfahren, wobei die Reaktion in Schritt a) bei einer Gesamtflussrate, welche durch Addition der Flussraten der Verbindung der Formel II und des Acetessigesters errechnet wird, von 1,5 bis 5 ml/min, bevorzugt bei 1,8 bis 4 ml/min, besonders bevorzugt bei 2 bis 3,5 ml/min, insbesondere bevorzugt bei etwa 2,5 ml/min, durchgeführt wird.

Weiterhin besonders bevorzugt ist ein Verfahren, wobei die Flussrate der Verbindung der Formel (II) zu der des Acetessigesters in einem Verhältnis von 1:1

bis 1:2, bevorzugt von 1:1,1 bis 1:1,8, besonders bevorzugt von 1:1,2 bis 1:1,5, insbesondere bevorzugt von etwa 1:1,3 steht.

Zur Erzielung der Flussraten ist in der Regel der Einsatz pulsationsarmer Pumpen, vorzugsweise Drehkolbenpumpen, bevorzugt Keramikdrehkolben-Pumpen oder HPLC- Pumpen von Vorteil. Die Flussraten können im Sinne einer optimalen Raum-/Zeit-Ausbeute verschiedenen Reaktortypen angepaßt werden.

Weiterhin insbesondere bevorzugt ist ein Verfahren, wobei die Reaktion in mehreren seriell oder parallel geschalteten Mikroreaktoren durchgeführt wird.

Bevorzugt ist die Verwendung des nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-phenethyl-6-propyl-2H-pyran-2-on zur Herstellung von Tipranavir.

In der vorliegenden Erfindung steht der Begriff "Alkyl" für eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 C-Atomen, vorzugsweise 2 bis 7 C-Atomen, bevorzugt 3 bis 6 C-Atomen. Insbesondere bevorzugt sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl oder neo-Pentyl.

Der Begriff "Aryl" steht für einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 10 C-Atomen, vorzugsweise Phenyl oder Naphthyl, besonders bevorzugt Phenyl, welches mit einer oder mehreren Alkylgruppen substituiert sein kann.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 8 Kohlenstoffatomen werden Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl bezeichnet.

R<sup>1</sup> ist vorzugsweise Phenylmethyl, Phenylethyl oder Phenylpropyl, insbesondere bevorzugt 2-Phenylethyl,

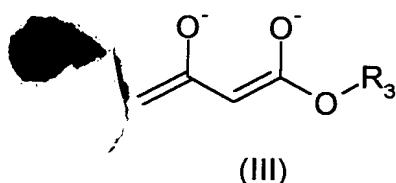
R<sup>2</sup> ist vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl oder n-Butyl, insbesondere bevorzugt n-Propyl.

R<sup>3</sup> ist vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Benzyl, insbesondere bevorzugt Ethyl.

Als starke Basen werden vorzugsweise Metallhydride, Metallorganyle, Metallamide, Metaldialkylamide oder Metallhexamethyldisilazane eingesetzt.

Als Metallkationen werden beispielsweise Lithium-, Natrium-, Kalium-, Rubidium-, Cäsium-, Magnesium-, Calcium-, Titan-, Silicium, Zinn- und Lanthanoide, vorzugsweise Lithium oder Natrium, besonders bevorzugt Lithium bezeichnet.

- 5 Ganz besonders bevorzugte Basen sind Natriumhydrid, Lithiumdiethylamid, Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan, Natriumhexamethyldisilazan oder Kaliumhexamethyldisilazan oder Kombinationen aus diesen. In der Regel werden 2 oder mehr Äquivalente dieser Basen eingesetzt, vorzugsweise 1,8 bis 3,0, insbesondere 1,9 bis 2,5 Äquivalente. Der
- 10 Acetessigester liegt in Gegenwart dieser Basen in der Regel in Form eines Dianions der Formel III vor.



- 15 Das erfindungsgemäße Verfahren wird in der Regel in Gegenwart eines inerten Verdünnungsmittels durchgeführt. Bevorzugte Verdünnungsmittel sind unpolare organische Lösungsmittel wie z.B. aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, Ether oder Gemische derselben. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird das Verdünnungsmittel ausgewählt aus der
- 20 Gruppe bestehend aus Dimethoxyethan, Diethylether, *tert*-Butyl-methylether, Tetrahydrofuran, n-Hexan, Cyclohexan, Toluol, Xylol oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, insbesondere Tetrahydrofuran und Dimethoxyethan.
- Neben den genannten Verdünnungsmitteln kann das Reaktionsgemisch auch ein oder mehrere Amine wie zum Beispiel Diethylamin, Diisopropylamin oder
- 25 Tetramethylethyldiamin enthalten.

Der Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt in der hohen Reinheit und der unerwartet hohen Ausbeute an Dihydropyranon von über 90 %, welche aus dem kontinuierlichen Mikroreaktorverfahren des Schritt a) resultiert. Die Verbindung der

30 Formel IV kann als Produkt des Mikroreaktorverfahrens ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet werden.

Die folgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens. Sie sind lediglich als exemplarische Vorgehensweise zu verstehen,

35 ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.



Beispiel 1: 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-phenethyl-6-propyl-2H-pyran-2-on

Schritt a)

5 In einen Mikroreaktor der Firma Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH (Typ Liga mit interdigitaler Kanalstruktur) werden ein Gemisch I aus 81,9 g 1-Phenyl-3-hexanon und 840 ml Tetrahydrofuran und ein Gemisch II aus 72,9 g Ethyl-Acetessigester, 117 ml Diethylamin und 450 ml n-Butyllithium in n-Hexan (2,5 molar) in 361 ml Tetrahydrofuran bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  gegeneinander gepumpt und  
10 gemischt. Dabei wird der Volumenstrom des Gemisches I bei 1 ml/min und der Volumenstrom des Gemisches II bei 1,1 ml/min eingestellt. Die Produktlösung wird durch eine Kapillare (Länge 1 m, Durchmesser 1 mm) geleitet und anschließend in gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung/Salzsäure-Lösung bei einem pH-Wert von 5 - 6 aufgefangen.

Schritt b)

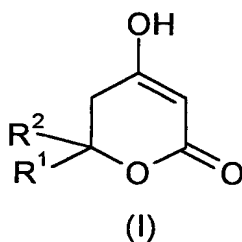
140 g des aus Schritt a) resultierenden rohen  $\beta$ -Ketoesters werden bei 5 bis  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  in 200 ml Methanol aufgenommen. Unter Rühren wird bei 5 bis  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  festes Kaliumhydroxid zugegeben und anschließend etwa 15 Stunden bei  
20 Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird abdestilliert und der Rückstand mit 500 ml Wasser versetzt. Es wird zweimal mit je 200 ml Toluol extrahiert. Nach Abtrennung der organischen Phase wird erneut 400 ml frisches Toluol zur wässrigen Phase gegeben. Diese wird mit konz. Schwefelsäure bis zu pH 1,9 angesäuert. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase noch  
25 3 mal mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird im Vakuum (60 mbar) bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird in 200 ml Toluol bei  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelöst und anschließend filtriert. Zu dem Filtrat wird unter Rühren langsam 200 ml n-Octan bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Es wird mit 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-phenethyl-6-propyl-2H-pyran-2-on Kristallen geimpft und etwa 15 Stunden bei  
30 Raumtemperatur gerührt. Zu der entstandenen Kristallmasse werden 400 ml n-Octan getropft und auf  $0 - 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nach etwa 1 stündigem Nachrühren bei  $0 - 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  werden die Kristalle abgesaugt, mit n-Octan nachgewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 92 %.

35 Analog zu Beispiel 1 wurde 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-phenethyl-6-propyl-2H-pyran-2-on hergestellt, wobei Schritt a) in einem Mikroreaktor nach den in der folgenden Tabelle aufgeführten Bedingungen durchgeführt wurde:

Beispiel Nr.	Temperatur [°C]	Volumenstrom I (1-Phenyl-3- hexanon) [ml/min]	Volumenstrom II (Acetessigsäure ester) [ml/min]	Ausbeute Ketoester [HPLC % Fläche]
2	-25	1	1	84,5
3	-25	1	1,1	87,9
4	-25	1	1,2	83,8
5	-25	1	1,3	86,4
6	-25	2	2,4	81,1
7	-20	1	1,2	87,2
8	-20	2	2,4	83,8
9	-10	1	1,2	86,5
10	-10	2	2,4	86,8
11	10	2	2,4	82,1

# Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I),

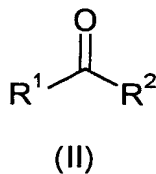


worin,

R<sup>1</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-, oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl- Rest, und

R<sup>2</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl- Rest steht,

durch Umsetzung a) eines Ketons der Formel (II)

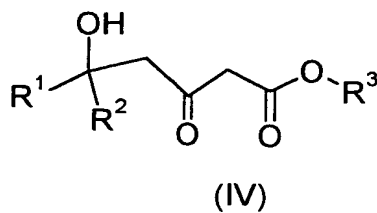


worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die vorstehend genannte Bedeutung aufweist,

mit einem Acetessigester in Gegenwart einer starken Base

und

b) durch Zyklisierung der erhaltenen Verbindung der Formel (IV)



worin,

R<sup>3</sup> für einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl-Rest steht,

mittels einer Base, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II kontinuierlich mit einem Acetessigester in Form seines Dianions in einem Mikroreaktor mischt und zur Reaktion bringt.

5

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass für Reaktionsschritt a) ein Mikroreaktor mit interdigitaler Kanalstruktur verwendet wird.

10

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein die Verbindung der Formel (II) enthaltender Eduktstrom A und ein den Acetessigester in Form seines Dianions enthaltender Eduktstrom B kontinuierlich in dem Mischelement eines Mikroreaktors miteinander vermischt werden und das flüssige Reaktionsgemisch in eine Verweilzeit-Kapillare geführt wird.

15

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Kapillare eine Länge von 0,1 bis 10 m und einen Durchmesser von 0,05 bis 5 mm besitzt.

20

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) als Verbindung der Formel (II) 1-Phenyl-3-hexanon eingesetzt wird.

25

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) der Acetessigester in Gegenwart von mindestens 2 Äquivalenten einer starken Base ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydrid, Butyllithium und Lithiumdialkylamid eingesetzt wird.

30

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Acetessigester zu der Verbindung der Formel (II) in einem molaren Verhältnis von 2:1 bis 1:2 eingesetzt wird.

35

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Schritt a) bei einer Temperatur von  $-78$  bis  $+85$  °C durchgeführt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Schritt a) bei einer Gesamtflussrate von 1,5 bis 5 ml/min durchgeführt wird.

5 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Flussrate der Verbindung der Formel (II) zu der Verbindung der Formel (III) in einem Verhältnis von 1:1 bis 1:2 steht.

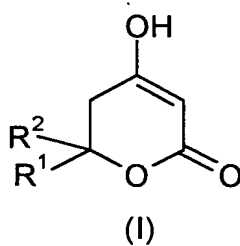
10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in mehreren seriell oder parallel geschalteten Mikroreaktoren durchgeführt wird.

15 12. Verwendung des nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 - 11 erhaltenen 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-phenethyl-6-propyl-2H-pyran-2-on zur Herstellung von Tipranavir.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von Dihydropyronen der allgemeinen Formel I,

5



worin die Reste  $R^1$  und  $R^2$  die in den Ansprüchen genannten Bedeutungen haben können.

10